

La régénération du muscle strié

G. MARÉCHAL

*Unité de Physiologie générale des Muscles, Département de Physiologie, UCL 5540, B-1200 Bruxelles (Belgique) **

Résumé

Le muscle strié est doté d'un grand pouvoir de régénération. On décrit brièvement les faits expérimentaux majeurs qui la prouvent, les mécanismes qui l'expliquent, les facteurs qui la limitent et les conclusions pratiques que l'on peut en déduire.

Summary

Striated muscle is endowed with a large power of regeneration. Its experimental support, limiting factors and practical applications are briefly discussed.

L'OPINION CLASSIQUE

Depuis la publication en 1863 du célèbre traité de Kölliker, l'entraînement des athlètes aussi bien que le traitement des lésions musculaires reposent sur un dogme quasi-séculaire: les fibres musculaires sont des cellules hautement différenciées, et, par conséquent, elles sont incapables de proliférer. Sans nul doute elles peuvent s'hypertrophier sous l'effet de l'entraînement, mais leur nombre ne peut s'accroître, sinon durant la période fœtale. Les fibres musculaires sont donc, avec les neurones, les cellules les plus stables du corps : elles naissent et elles meurent avec lui.

Ce concept a des conséquences pratiques importantes, car il va de soi que toute perte de fibres musculaires est irréparable. Le traitement des lésions musculaires vise à maîtriser l'infection en éliminant les parties nécrosées des muscles ; l'entraînement sportif vise à hypertrophier les muscles, non à les hyperplasier. Enfin, il est frappant de constater qu'en ces temps où les chirurgiens habiles transplantent avec succès des reins, des cœurs et même des foies, les transplantations de muscles striés sont rares, et grevées d'insuccès relatifs. Les lésions musculaires se soldent souvent

par des fibroses fonctionnellement gênantes. Tous ces faits paraissent confirmer l'incapacité de l'adulte à former de nouvelles fibres musculaires. Que des cellules, musculaires ou nerveuses, puissent se conserver, en leur forme durant 100 ans et plus, rend pourtant perplexe le physiologiste actuel. Les autres cellules se renouvellent dans notre corps, à des vitesses parfois étourdissantes : les cellules intestinales se renouvellent de moitié en 1 à 2 jours ; celles de l'épiderme en 1 mois, celles du foie en quelques mois. Même notre charpente osseuse n'échappe pas à ce tourbillon, et forcée par les ostéoclastes, elle se renouvelle en quelques mois. Muscles et neurones seraient-ils donc si sûrement construits qu'ils échapperaient à cette usure qui frappe tous les autres organes de notre corps ?

LE FAIT DE LA RÉGÉNÉRATION

Pourtant, cette opinion classique doit être sérieusement amendée. En 1864 déjà, Zenker avait démontré que les typhiques présentent une nécrose des muscles abdominaux qui est réparée après guérison par une régénération musculaire. C'est un fait maintenant bien établi que les muscles striés peuvent régénérer, parfois dans une énorme mesure. Par exemple, l'injection intramusculaire d'un anesthésique local (marcaïne) ou d'une toxine de venin de serpent, (taïpoxine) tue les fibres musculaires (et seulement elles), mais de nouvelles fibres musculaires réapparaissent endéans la quinzaine.

Le modèle expérimental à la fois le plus convaincant et le plus spectaculaire, est celui du muscle mincé (Studitsky, 1964 ; Carlson, 1972). Dans cette expérience, le triceps surae d'un rat anesthésié est soigneusement disséqué et découpé aux ciseaux en fins morceaux. Puis, le muscle mincé est greffé dans la loge où se trouvait le triceps surae. On y enfouit les extrémités sectionnées des nerfs et vaisseaux qui allaient au muscle prélevé, et on suture en deux plans.

A l'ouverture de la jambe 1 mois plus tard, on constate que le muscle mincé est remplacé par un muscle électriquement excitable, vascularisé, innervé, connecté par des tendons au calcaneum et au fémur. Son volume n'atteint toutefois que le tiers ou le quart du muscle contrôle. A l'examen clinique, on observe une légère griffe qui peut disparaître dans les mois qui suivent ; l'animal récupère alors une marche quasi normale. A l'examen histologique, on trouve des fibres musculaires à peu près normales : leur calibre est variable ; elles ont souvent des noyaux centraux ; l'architecture

est un peu désordonnée, bien que la grande majorité des fibres soient orientées selon le grand axe de la jambe. L'aspect ressemble à celui que les anatomo-pathologistes désignent sous le nom de muscle en dégénérescence. Or, il s'agit, tout au contraire, d'un muscle en régénération : la force isométrique maximale, nulle après l'opération, augmente régulièrement pendant plusieurs mois. De même, les concentrations d'enzymes importants pour le métabolisme énergétique du muscle (la créatine phosphokinase, les enzymes de la glycolyse et des mitochondries), disparues après l'opération, augmentent régulièrement à partir d'une semaine. L'actine, la myosine, et d'autres protéines caractéristiques de la machinerie contractile suivent une évolution temporelle analogue.

LE MÉCANISME DE LA . RÉGÉNÉRATION

Les nombreux noyaux présents dans les fibres musculaires (myonuclei) sont définitivement incapables d'entrer en mitose. Ils sont même incapables de synthétiser de l'ADN, et sont donc tous exactement diploïdes, ce qui ruine cette ancienne opinion que les myonuclei pourraient se diviser par un processus particulier, l'amitose. En fait, les myonuclei se pycnosent, se fragmentent et disparaissent dans toute fibre en nécrose. Ils ne peuvent jouer aucun rôle dans la régénération.

Cependant, on observe que dans une fibre nécrosée quelques noyaux (environ 2 à 5 %) ne dégèrent pas. L'observation au microscope électronique de ces noyaux survivants révèle qu'en fait ils n'appartiennent pas à la fibre nécrosée, mais à des cellules uninucléées qui lui sont étroitement accolées. Ces cellules sont situées à l'intérieur du tube endomysial, ce tube constitué d'une membrane basale surtout collagénique qui entoure chaque fibre musculaire. On a appelé ces cellules, des cellules satellites. Elles sont activées à la suite d'un traumatisme qui tue la fibre musculaire voisine.

On les voit alors proliférer, s'aligner bout à bout, fusionner en longues cellules multinucléées, les myotubes. A ce stade les myofibrilles apparaissent en périphérie du myotube. Le myotube grossit par multiplication des myofibrilles, et devient une fibre musculaire adulte, quand les noyaux centraux migrent en périphérie. Une nouvelle fibre musculaire est ainsi régénérée. Certaines cellules myogéniques ne fusionnent pas mais s'accrochent à la fibre musculaire voisine, devenant de nouvelles cellules satellites. Le processus de régénération est donc fort similaire à celui observé lors de l'embryogenèse. On observe d'ailleurs que la qualité de la

myosine change au cours de cette évolution : au début elle est de type embryonnaire, ensuite elle prend un type fœtal, et enfin elle évolue vers un type adulte, lent ou rapide, selon le nerf qui réinnerve le muscle. En conclusion, on peut donc affirmer que la régénération du muscle récapitule son embryogenèse.

LES FACTEURS DE LA RÉGÉNÉRATION MUSCULAIRE

La régénération est parfois complète, parfois absente. Comme tout processus complexe, elle dépend de nombreux facteurs qui peuvent être tour à tour limitants, selon les circonstances. Les facteurs identifiés à ce jour sont au nombre de six :

- *Cellules satellites.* Si les cellules satellites sont tuées ou éliminées, la régénération est supprimée : c'est par exemple le cas dans les brûlures profondes. Un greffon dénué de cellules satellites ne peut régénérer un muscle. Il n'y a donc pas de cellules myogéniques errantes dans le sang ou les liquides interstitiels qui pourraient éventuellement coloniser un muscle lésé. D'une manière pratique, ces faits impliquent qu'une lésion musculaire requiert un débridement minimal des tissus musculaires compatible avec la lutte contre l'infection de façon à préserver au maximum les cellules satellites, gages de la régénération.

- *Vascularisation.* L'ischémie tue les cellules musculaires en quelques heures, mais les cellules satellites survivent plus longtemps. Une régénération totale est donc possible dans un muscle ischémié à condition de rétablir la circulation. De même, lors d'une greffe libre de muscle, la régénération peut être fonctionnellement satisfaisante à condition de rétablir la circulation par des anastomoses artérielles et veineuses. Les vaisseaux peuvent envahir une greffe (notamment un muscle mincé) mais la colonisation vasculaire spontanée ne peut pénétrer que de quelques millimètres dans la greffe. C'est la raison pour laquelle la régénération d'un muscle mincé ne se fait bien que chez le rat, mais est faible ou nulle chez le chat et chez l'homme.

- *Innervation.* Les stades initiaux de la régénération jusque et y compris le stade de myotube ne requièrent aucune innervation. Mais la maturation en fibres lentes ou rapides requiert l'intervention des motoneurones. En l'absence de réinnervation, les jeunes cellules musculaires néoformées dégèrent et disparaissent. On conçoit qu'il faille fa-

voriser la réinnervation, au besoin par des micro-anastomoses nerveuses.

- *Membranes basales.* Les fibres musculaires sont entourées d'une membrane basale formant autour d'elle un « type endomysial ». Les cellules satellites et les myoblastes ne peuvent pas traverser cette membrane. Si une lésion détruit la fibre musculaire tout en respectant la membrane basale, comme dans le cas des myotoxiques (typhus, anesthésiques locaux, venins de serpent), les cellules satellites régénèrent promptement une fibre nouvelle. Mais si la membrane basale est rompue, les cellules satellites en prolifération se dispersent dans les espaces intercellulaires et la régénération est partiellement compromise. C'est là probablement la raison principale pour laquelle le muscle mincé ne régénère qu'au quart du contrôle. C'est aussi la raison pour laquelle une injection de cellules myogéniques dans un muscle n'améliore guère sa régénération,

- *Forces passives.* Les fibres musculaires néoformées dans un muscle mincé sont bien alignées dans l'axe de la jambe. On ne connaît pas le mécanisme de cet alignement, mais sa finalité fonctionnelle est évidente. D'ailleurs les chirurgiens savent qu'il faut ajuster la longueur d'un muscle transplanté pour qu'il soit sous une forme faiblement étirée : cela améliore le retour fonctionnel.

- *Adaptation fonctionnelle.* Il est probable que l'utilisation fonctionnelle du muscle lésé favorise sa régénération. Si le triceps surae d'un rat est remplacé par un soleus mincé, le muscle régénéré obtenu est beaucoup plus petit que le muscle éliminé, mais il est notablement plus grand que le soleus mincé : c'est, en somme, un cas particulier de l'hypertrophie musculaire observée après section des agonistes.

CONCLUSIONS

Il faut réévaluer les attitudes actuelles en matière d'entraînement et de traitement des lésions musculaires à la lumière du fait incontestable que le muscle strié est doté d'un puissant pouvoir de régénération.

Bibliographie

Le lecteur intéressé trouvera de nombreuses informations supplémentaires dans la revue du Dr L. Plaghki intitulée « *Régénération et myogenèse du muscle strié* », *J. Physiol.* (Paris), **80**, 51-110, 1985.